

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. April 2004 (22.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/032734 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61B 5/00

KURTH, Klaus-Jürgen [DE/DE]; St.-Georg-Strasse 31,
18055 Rostock (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2003/003278

(74) Anwalt: ROTHER, Bernhard; Parkstrasse 27, 18059 Rostock (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. Oktober 2003 (02.10.2003)

(81) Bestimmungsstaaten (national): CA, JP, US.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:

(30) Angaben zur Priorität:
102 46 967.9 9. Oktober 2002 (09.10.2002) DE

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

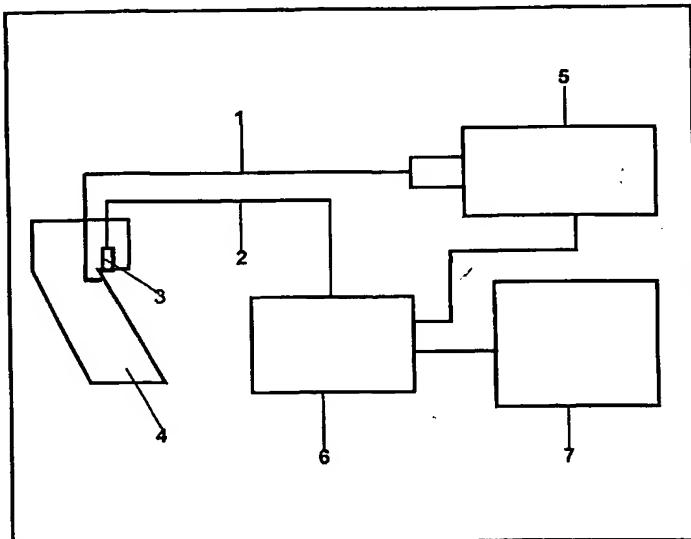
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): LABO TECH LABORTECHNIK GMBH [DE/DE]; Friedrich-Barnewitz-Strasse 3, 18119 Rostock-Warnemünde (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HEINRICH, Hermann [DE/DE]; Am Vögenteich 16/802, 18057 Rostock (DE).

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR THE NON-INVASIVE ANALYSIS OF METABOLIC PROCESSES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR NICHTINVASIVEN UNTERSUCHUNG VON STOFFWECHSELPROZESSEN



Prinzip der Messwerterfassung

PRINCIPLE OF MEASURING VALUE DETECTION

(57) Abstract: The invention relates to a method and an arrangement for the non-invasive analysis of control and regulation processes in human and animal metabolism, in order to be able to draw conclusions about specific illnesses from the changes of individual metabolism parameters. Said method can be used in preventive analyses for the early detection of cancer, inflammatory diseases, and the determination of the anti-oxidant requirement, for the treatment control of individual illness images and the routine examination of occupational groups with specific physical and psychological stress. According to the invention, biologically active substances relating to metabolism and having autofluorescence properties are selected from the native fluorescence spectrum in the wavelength range of between 287 nm and 640 nm, and are interlinked in biochemical and biophysical models, in order to describe control and regulation processes in the human body. The fluorescence spectra are detected by means of an optical measuring path consisting of a light source (5), a fibre optic cable (1) for supplying the stimulation light to the measuring site, a fibre optic cable (2) for branching off the fluorescence light to the spectrometer (6), and an evaluation computer (7).



(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Anordnung zur nichtinvasiven Untersuchung von Steuer- und Regulationsprozessen im menschlichen und tierischen Stoffwechsel, um aus den Veränderungen einzelner Stoffwechselparameter Rückschlüsse auf spezifische Erkrankungen ziehen zu können. Dieses Verfahren findet Anwendung bei präventiven Untersuchungen zur Krebsfrüherkennung, entzündlichen Erkrankungen und der Bestimmung des Antioxidantienbedarfs, der Therapiekontrolle der einzelnen Krankheitsbilder sowie der Routineuntersuchung bei Berufsgruppen mit besonderer physischer und psychischer Belastung. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, dass aus dem nativen Fluoreszenzspektrum im Wellenlängenbereich von 287 nm bis 640 nm stoffwechselrelevante biologisch aktive Substanzen, die eine Autofluoreszenz besitzen ausgewählt werden und in biochemischen und biophysikalischen Modellen miteinander verknüpft werden, um Steuer- und Regulationsprozesse im menschlichen Körper zu beschreiben. Die Erfassung der Fluoreszenzspektren erfolgt mittels einer optischen Messstrecke, die aus einer Lichtquellen (5), einem Lichtleitkabel (1) zur Zuführung des Anregungslichtes zum Messort, einem Lichtleitkabel (2) zur Ableitung des Fluoreszenzlichtes zum Spektrometer (6) und einem Auswerterechner (7) besteht.

VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR NICHTINVASIVEN UNTERSUCHUNG
VON STOFFWECHSEL PROZESSEN

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Anordnung zur nichtinvasiven Untersuchung von Steuer- und Regulationsprozessen im menschlichen und tierischen Stoffwechsel, um aus den Veränderungen einzelner Stoffwechselparameter Rückschlüsse auf spezifische Erkrankungen ziehen zu können.

Dieses Verfahren findet Anwendung bei präventiven Untersuchungen zur Krebsfrüherkennung, entzündlichen Erkrankungen und der Bestimmung des Antioxidantienbedarfs, der Therapiekontrolle der einzelnen Krankheitsbilder sowie der Routineuntersuchung bei Berufsgruppen mit besonderer physischer und psychischer Belastung.

Fluoreszenzspektrometrische Untersuchungen sind seit einigen Jahren als hochgenaue und sehr spezifische Verfahren in der biologischen Grundlagenforschung zu Transportprozessen durch biologische Membranen und biomedizinische Untersuchungen als diagnostisches Hilfsmittel bekannt und befinden sich z. Zt. in einer stetigen progressiven Entwicklungsphase. Die Grundlage der Meßverfahren ist die Kenntnis der Eigenschaften künstlicher Fluorophore bzw. die Kenntnis der Excitations- und Emissionswellenlänge von Autofluorophoren. Eine Vielzahl von stoffwechselrelevanten Parametern wie Tryptophan, Adenosin triphosphat (ATP), Guanosin triphosphat (GTP), Nicotinamid adenin dinucleotid phosphat (NADP), Nicotinamid adenin dinucleotid reduziert (NADH), Kynurenin, Flavin adenin dinucleotid (FAD) und Thromboxan besitzen eine sogenannte Autofluoreszenz.

Die Bestimmung dieser Autofluoreszenzen besitzt den Vorteil, daß dem Stoffwechsel keine unphysiologischen Substanzen zugeführt werden müssen. So wird im Patent, DE 35 42 167 A1, die Änderung der Autofluoreszenz von Ascorbinsäure während des Oxidationsprozesses zur Bestimmung der Augenlinsentrübung in einem nichtinvasiven Verfahren genutzt.

Weiterführende Arbeiten nutzen die hohe native Fluoreszenz von NADH zum Nachweis von Melanomen, DE 695 18 915 T2.

Im Patent, DE 32 10 593 A1, wird in einem invasivem Verfahren mittels Endoskop die Autofluoreszenz des NADH zur Bestimmung des Oxido-Reduktionszustandes von Organen benutzt.

Im Patent, DE 19 53 51 14 A1, wird die unterschiedliche Autofluoreszenz biologischen Gewebes im Emissionsbereich von 520 – 600 nm zur Diagnose von krebsbefallenen Gewebe verwendet, wobei auf keine spezielle biologisch relevante Substanz Bezug genommen wird. Auch bei diesem Verfahren muß die Meßvorrichtung mittels eines Endoskops invasiv an den Meßort gebracht werden.

Nach umfangreichen Experimenten wurde in den Patenten, US 59 83 125, US 57 69 081, US 53 69 496, US 60 91 985, US 60 80 584, US 63 46 101 B 1, US 2002 / 000 23 37 A 1, US 59 43 113, US 62 05 353 B1, das fluoreszenzspektrometrische Verhalten biologischer Gewebe und Organe hinsichtlich einer präventiven Krebsdiagnostik beschrieben. Zur Auswertung wurden die Intensitäten einzelner Substanzen wie Tryptophan, NADH und Flavine wie auch die maximale Fluoreszenzintensität im Wellenlängenbereich von 320 – 580 nm herangezogen. Zusätzlich wurden auch Ergebnisse der Fourieranalyse zur Auswertung herangezogen.

Bei den Untersuchungen konnte nachteilig festgestellt werden, daß weder die Verwendung der maximalen Fluoreszenzintensität im Wellenlängenbereich von 320 nm – 600 nm oder die absoluten Fluoreszenzintensitäten relevanter Stoffwechselparameter wie NADH, Tryptophan, FAD und Kynurenin noch das Verhältnis von zwei Substanzen wie NADH und Kynurenin eine eindeutige Trennung zwischen „Gesund“ und Krebsbelastung gestattet.

So ist z. B. ein geringes Verhältnis zwischen den Intensitäten von NADH und Kynurenin nicht nur charakteristisch für eine Krebsbelastung, sondern alle entzündlichen Erkrankungen weisen ein ähnliches Verhältnis auf. Dies ist nicht absonderlich, da viele Krebserkrankungen mit entzündlichen Erscheinungen einhergehen.

Ein weiterer Nachteil der oben beschriebenen invasiven Methoden ist es, daß durch die Stressbelastung des Messvorganges eine verfälschte Momentaufnahme des Stoffwechsels entsteht und keine Aussagen über Stoffwechselregelungsprozesse möglich sind. Eine solche Aussage kann nur durch eine in kurzen Abständen wiederholbare streßfreie Meßung oder durch zeitlich definierte Messungen vor und nach einer Stressbelastung erfolgen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zu Grunde, ein Verfahren und eine Vorrichtung vorzuschlagen, die es ermöglichen, Steuer- und Regelungsprozesse des menschlichen und tierischen Stoffwechsels zu beschreiben, um bei Veränderungen dieser Prozesse Rückschlüsse auf spezifische Krankheitsbilder ziehen zu können. Das Verfahren soll den eigentlichen Messvorgang nichtinvasiv und schnell wiederholbar machen, um keine Stressbelastung durch den Meßprozeß hervorzurufen.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch die in den Patentansprüchen offenbarten Merkmale gelöst.

Die Vorteile der Erfindung liegen in der nichtinvasiven Messung der Fluoreszenzspektren und der dadurch garantierten Stressfreiheit. Infolge dieses Messvorganges können in sehr kurzen zeitlichen Abständen Wiederholungsmessungen erfolgen und somit Regulationsvorgänge im Stoffwechsel erkannt werden. Durch Veränderungen dieser Regulationsprozesse unter definierten Stressbedingungen können Rückschlüsse auf krankhafte Veränderungen des Organismus gezogen werden.

Die Erfindung wird nachfolgend an einem Ausführungsbeispiel näher erläutert. Die beigefügten Zeichnungen zeigen:

Fig. 1 Blockschaltbild der Messwerterfassung

Fig. 2 Native Fluoreszenzspektren

Fig. 3 Ergebnisdarstellung eines einfachen biochemischen Modells als Selektionstufe

Fig. 4 Ergebnis der Separation von Krebserkrankungen und entzündlichen Erkrankungen

Fig. 5 Selektion unter Verwendung der Emissionswellenlängen 509 nm und 495 nm

Mittels einer optischen Messstrecke nach Fig. 1, die aus einem Lichtleitkabel 1 zur Zuführung des Anregungsstrahls und einem Lichtleitkabel 2 mit Kolimator 3 zur Ableitung des Meßsignals besteht, wird an einer geeigneten Stelle des Körpers, vorzugsweise der Falte zwischen Daumen und Zeigefinger angebracht. Beide Lichtleitkabel 1; 2 sind in einem ergonomisch geformten Träger, vorzugsweise einem Handstück 4 untergebracht und stehen mit ihren Austrittsöffnungen vorzugsweise senkrecht zueinander.

Eine Lichtquelle 5, die aus einem Laser oder einer gesteuerten Xe-Blitzlampe mit nachgeschaltetem Monochromator oder Filter besteht, erzeugt das Licht zur Anregung der Autofluoreszenz und wird über den Lichtleitkabel 1 an den Meßort geleitet. Die Wellenlängen des Anregungslichtes liegen vorzugsweise bei 287 nm, 305 nm, 326 nm und 337 nm.

Das durch die Anregung am Meßort emittierte Fluoreszenzlicht wird durch den Kolimator 3 gesammelt und in den Lichtleitkabel 2 eingekoppelt und einem Spektrometer 6 zugeführt. Das Spektrometer kann sowohl mit einem CCD Zeilensensor als auch einem Photomultiplier mit vorgeschaltetem akustooptischen Monochromator als Wandlereinheit bestückt sein.

Die optischen Spektren, die im Spektrometer 6 in elektrische Signale umgewandelt wurden, werden nun in einer entsprechenden Rechnerstruktur 7 abgespeichert.

Die im Rechner gespeicherten Fluoreszenzspektren, die aus den erfassten Wellenlängen im Bereich von 287 nm bis 600 nm und den dazugehörigen Fluoreszenzintensitäten bestehen, werden in einem geeigneten Tabellenformat zur Auswertung vorbereitet.

Fig. 2 zeigt Beispiele dieser nativen Spektren.

Aus diesen Tabellen werden die Wertepaarungen (Wellenlänge und Fluoreszenzintensität) für stoffwechselrelevante, biologisch aktive Substanzen wie ATP, GTP, Tryptophan, Orotsäure, NADP, NADH, FAD usw. ausgewählt. Die Anregungswellenlängen und Emissionswellenlängen dieser Substanzen wurden in umfangreichen Vorversuchen bestimmt. Da unterschiedliche Hautstrukturen und Hautbestandteile die Verwendung der Absolutwerte nicht zulassen, kann nur mit Relativwerten eine weitere Auswertung erfolgen. Es ist also

notwendig, Wertepaarungen der relevanten, biologisch aktiven Substanzen zu bestimmen, und in biophysikalischen und biochemischen Modellen zu verknüpfen. Diese Modelle beinhalten Substanzen, die während der Stoffwechselvorgänge miteinander reagieren, ineinander umwandeln und/oder sich gegenseitig in ihrer Konzentration und Reaktionsfähigkeit beeinflussen.

Fig. 3 zeigt die Darstellung des Ergebnisses eines einfachen biochemischen Modells, das als erste Selektionsstufe der Diagnostik Verwendung findet, und aus der Verknüpfung von NADH, Kynurenin, FAD, NADP und Thromboxan besteht. Diese Darstellung lässt erkennen, dass selbst die Verwendung von fünf stoffwechselrelevanten Substanzen nicht ausreichend ist, um Krebserkrankungen von entzündlichen Erkrankungen zu trennen. Die erste Selektionsstufe ist nur geeignet „Krank“ und „Gesund“ zu unterscheiden. Im Anschluss werden weitere Selektionsstufen durchlaufen, um entzündliche Erkrankungen von Krebserkrankungen zu differenzieren bzw. auch unter den entzündlichen Erkrankungen eine Differenzierung zu erkennen.

Fig. 4 zeigt eine Separation zwischen Krebserkrankungen bzw. behandelter Krebserkrankungen und entzündlichen Erkrankungen.

Parallel zur Auswertung der Spektren durch Selektion der Erkrankungen mittels biophysikalischer und biochemischer Modelle auf der Basis bekannter biologisch aktiver Substanzen, erfolgt eine Auswertung durch selbstlernende Systeme, die nach Unterschieden in den Spektren von gesunden Probanden und Patienten suchen, ohne eine bekannte Wertepaarung (Wellenlänge und Intensität) biologisch aktiver Substanzen zu verwenden.

Fig. 5 zeigt eine zusätzliche Selektion bei den Wellenlängen 509 nm und 495 nm, wobei die emittierenden Substanzen bisher nicht bekannt sind, die Verwendung dieser Selektion jedoch Erfolg zeigt.

Bezugszeichenliste

1. Lichtleitkabel zur Zuführung des Anregungslichtes
2. Lichtleitkabel zur Ableitung des Fluoreszenzlichtes
3. Kolimator
4. Handstück
5. Lichtquelle
6. Spektrometer
7. Rechnerstruktur

Patentansprüche

- 1. Verfahren für die nichtinvasive und / oder invasive Untersuchung von Steuer- und Reglungsprozessen des menschlichen und tierischen Stoffwechsels, zur Diagnose von Krankheiten und präventiven Untersuchungen, zu Routineuntersuchungen von Berufsgruppen und Sportlern mit hoher physischer und psychischer Stressbelastung, zur Therapiekontrolle, zum Verlauf von Dialyse- und Apheresebehandlung sowie zur Bestimmung des Antioxidantienbedarfs, gekennzeichnet dadurch, dass stoffwechselrelevante Substanzen, die während der Stoffwechselvorgänge miteinander reagieren, ineinander umwandeln und / oder sich gegenseitig in ihrer Konzentration und Reaktionsfähigkeit beeinflussen und die eine (endogene) Autofluoreszenz aufweisen, in ihrer Fluoreszenzintensität und somit mittelbar in ihrer Konzentration bestimmt werden, nach biochemischen Erfordernissen in mathematische Beziehung zueinander gesetzt und mit indikationsbezogenen Modellen, die den Stoffwechselzustand von Krankheiten definieren verglichen werden.**
- 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die indikationsbezogenen Modelle aus mehreren (mindestens jedoch 6) berechneten Größen bestehen, die den jeweiligen Stoffwechselzustand der Krankheitsbilder entsprechen und durch mathematische Verknüpfungen wie Quotienten, Produkte, Summen, Differenzen oder komplexere Formeln aus den Fluoreszenzintensitäten berechnet werden.**
- 3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Fluoreszenzintensitäten im Wellenlängenbereich von 287 nm bis 800nm, vorzugsweise von 340nm bis 600nm, für stoffwechselrelevante Substanzen deren Emissionswellenlängen bekannt sind vorzugsweise ATP, GTP, FAD, NADH, NADP, Kynurenin, Orotsäure, Thromboxan und Tryptophan gemessen werden.**
- 4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Messung der Fluoreszenzintensitäten zu einem definierten Zeitpunkt und/oder in definierten zeitlichen Abständen erfolgt, so dass durch diese Verlaufsmessungen Steuer- und Reglungsprozesse aufgedeckt werden.**
- 5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass zu einem definierten Zeitpunkt der Messung eine psychische oder physische Stressbelastung des Patienten erfolgt, die Fluoreszenzintensitäten vor und nach der Belastung mehrmals gemessen werden und das Regulationsgeschehen im Stoffwechsel bestimmt wird.**
- 6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass biologisch aktive Substanzen, die eine Autofluoreszenz zeigen im zellulären und interzellulären Bereich mit Licht einer Exitationswellenlänge von 287 nm bis 340 nm, vorzugsweise 340 nm zur Emission angeregt werden.**
- 7. Vorrichtung nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die zur Fluoreszenzemission angeregten Bereiche am Ohrläppchen, der Hand und dem Nasenflügel, vorzugsweise der Hautfalte zwischen dem Daumen und dem Zeigefinger liegen.**

8. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach oben genannten Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, dass das zur Anregung benötigte monochromatische Licht durch eine Lichtquelle (5) vorzugsweise einen Laser oder einer Xe - Blitzlampe mit optischem Filter erzeugt wird und über ein Lichtleitkabel (1) an den Messort geleitet wird.

9. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das emittierte Licht der Autofluorophore vom Messort über ein Lichtleitkabel (2) zu einem Spektrometer (6) mit einem CCD - Zeilensensor oder einem akustooptischen Monochromator und Photomultiplier geleitet wird und nach einer Digitalisierung der Messwerte die Emissionsintensitäten durch geeignete Rechnerstrukturen (7) ausgewertet werden.

10. Vorrichtung nach Anspruch 8 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Auswertung in den Rechnerstrukturen mittels mathematischer Modelle biologischer Regulationssysteme und/oder selbstlernender Systeme erfolgt.

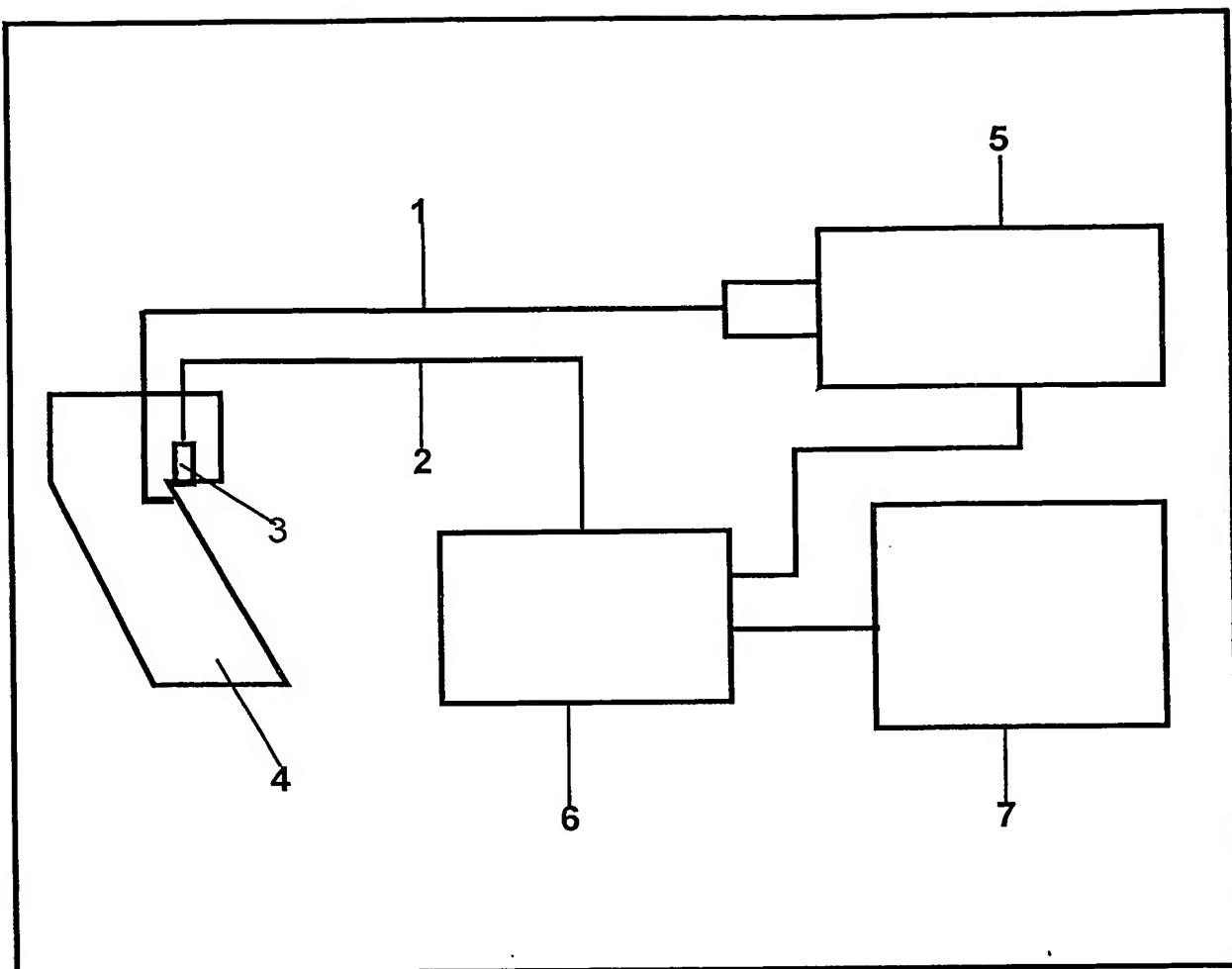
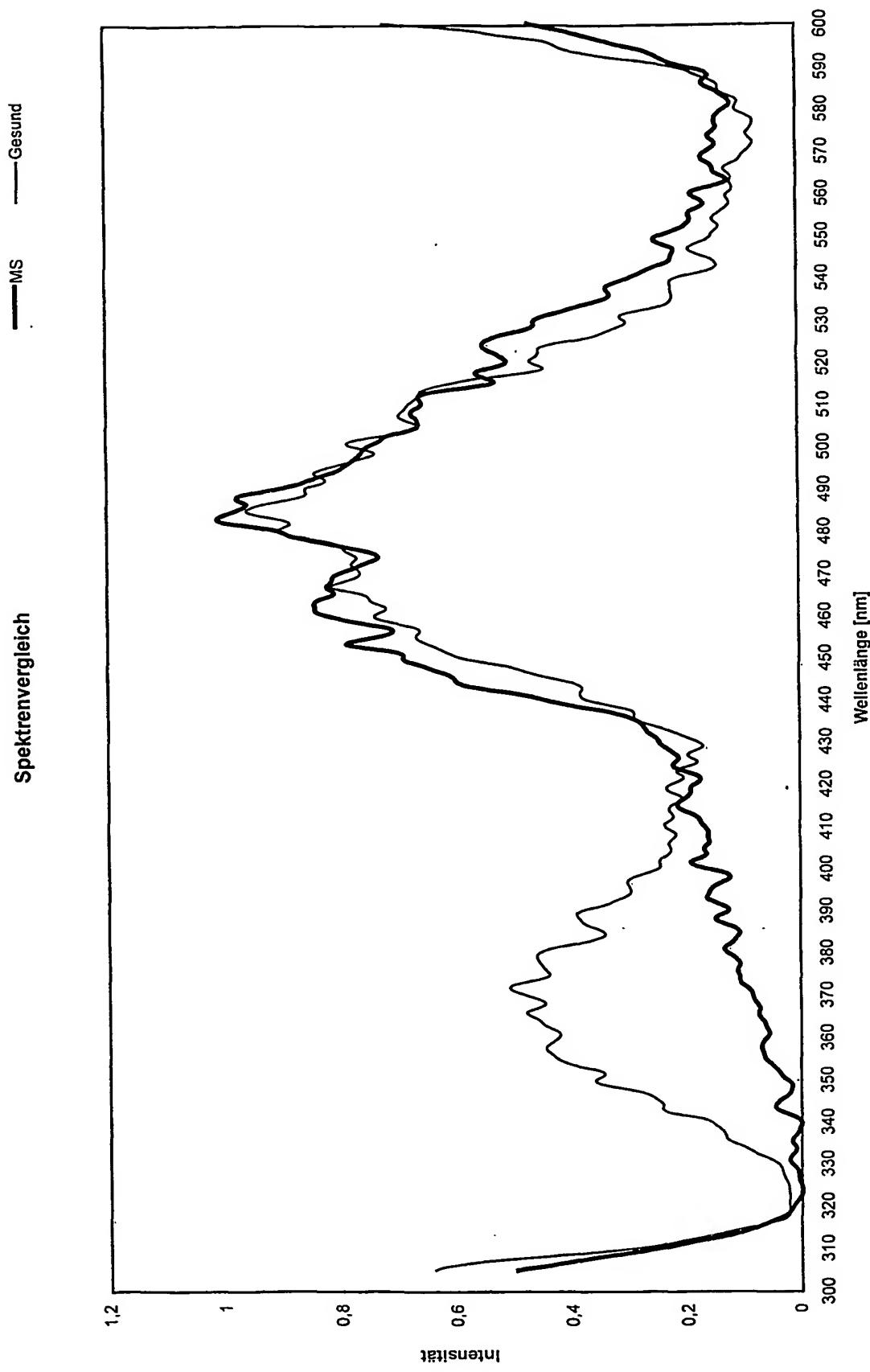


Fig. 1 Prinzip der Messwerterfassung



ERSATZBLATT (REGEL 26)

Fig. 2 Natives Fluoreszenzspektrum

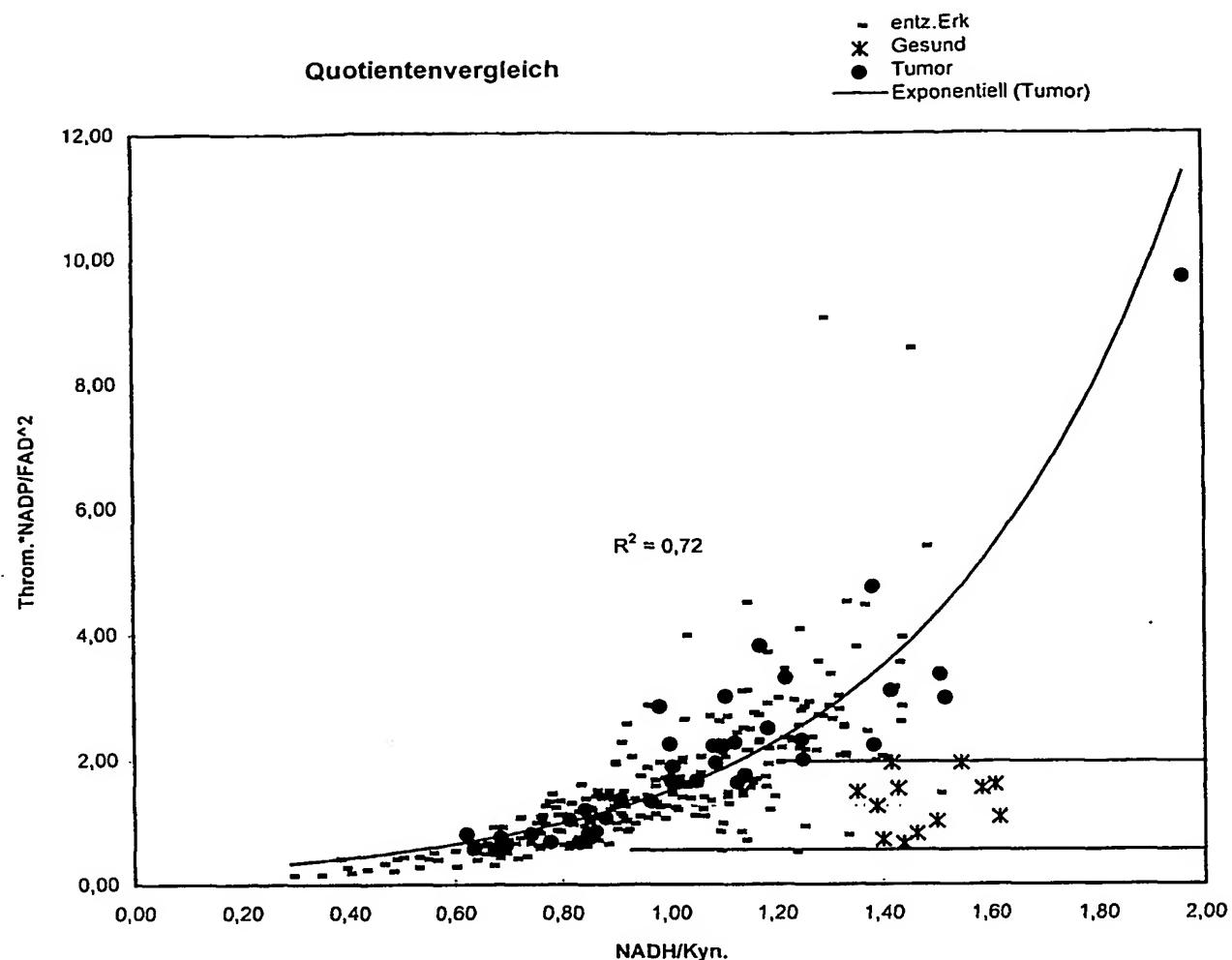


Fig. 3 Erste Selektionsstufe nach biophysikalischen Abhangigkeiten

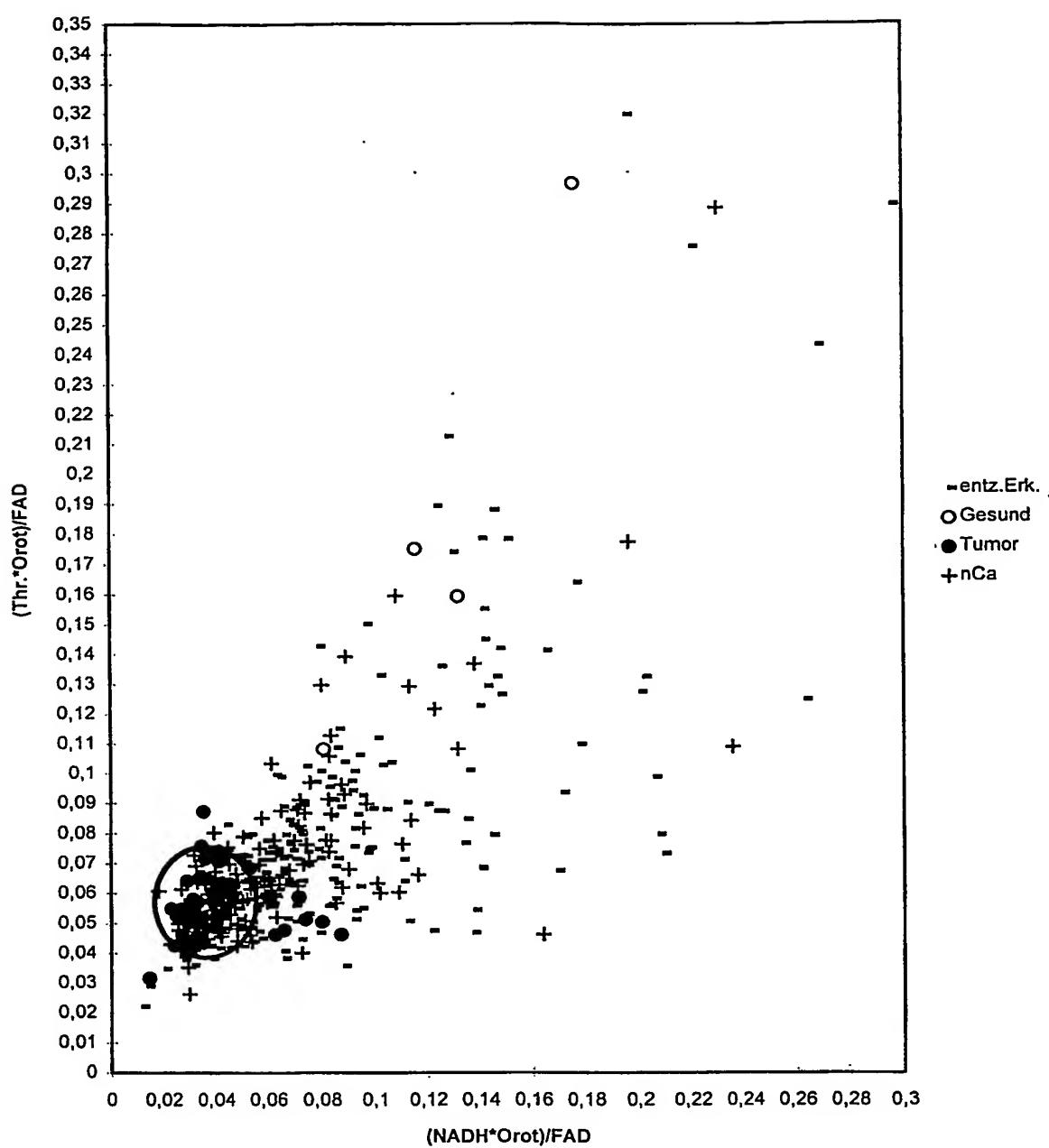


Fig. 4 Selektion zur Trennung von Tumor- und entzündlichen Erkrankungen

■ entz. Erkr. ○ Gesund ● Tumor + nach Tumor

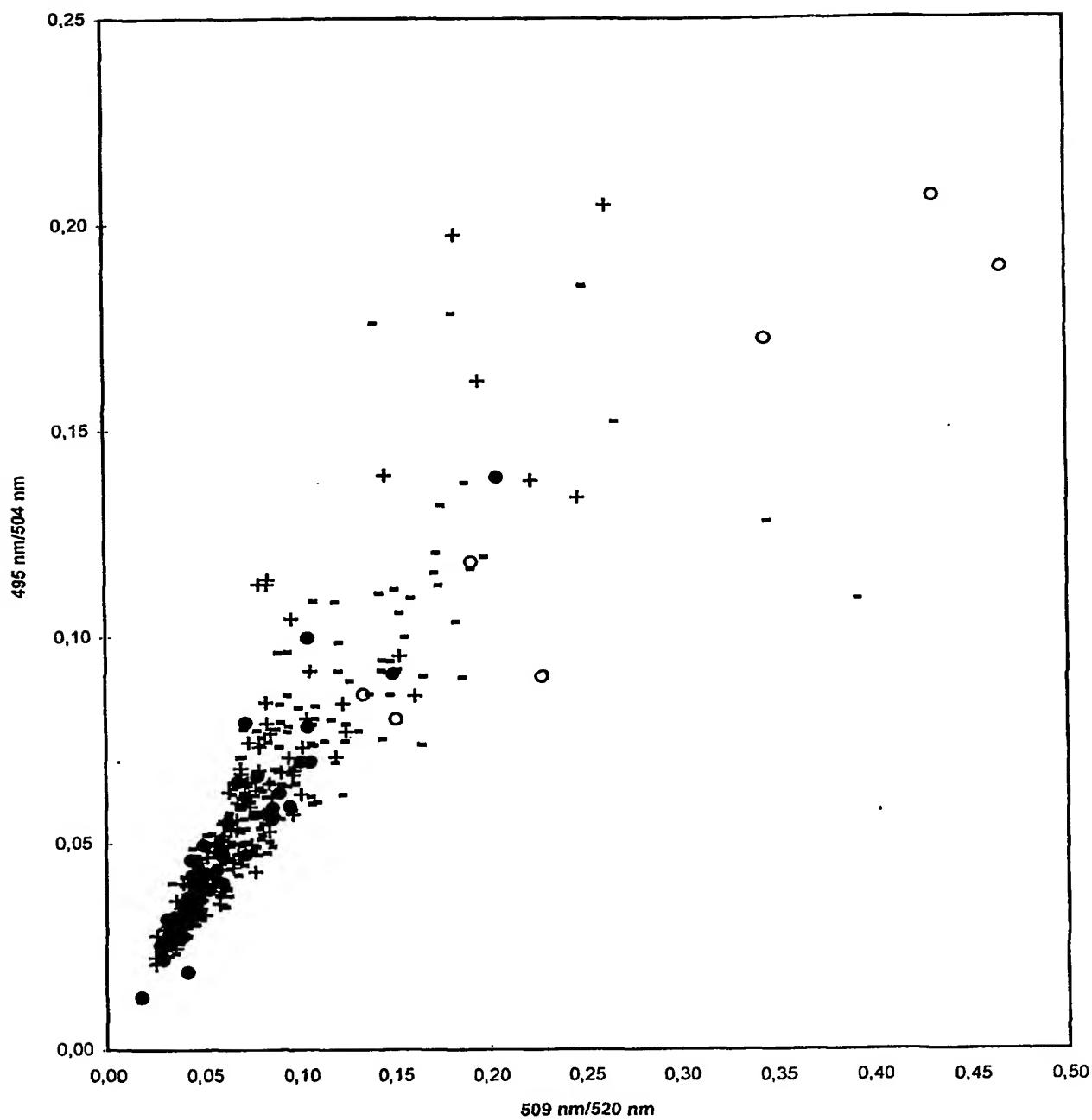


Fig. 5 Separation durch selbstlernendes System

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61B5/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/05473 A (MEDISPECTRA INC) 13 February 1997 (1997-02-13) page 1, line 29 – page 3, line 4 page 34, line 28 – page 36, line 9 figures 5,6B -----	1-9
X	WO 02/28273 A (MULLER PAUL J ; HERMAN PETER R (CA); WILSON BRIAN C (CA); YANG VICTOR) 11 April 2002 (2002-04-11) page 1, line 12 – line 17 page 4, line 10 – page 8, line 12 page 7, line 9 – page 11, line 27 page 14, line 6 – line 8 -----	1-9
X	US 6 377 841 B1 (JANSEN E DUOC ET AL) 23 April 2002 (2002-04-23) column 2, line 45 – column 4, line 67 ----- -/-	1-3,6-9

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 March 2004

Date of mailing of the international search report

08/03/2004

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL – 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lohmann, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/03/03278

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/69199 A (BANERJEE BHASKAR) 20 September 2001 (2001-09-20) page 10, line 19 - page 11, line 7 examples 1-3,6 table 1 figures 6,7 -----	1-3,6
X	DE 196 12 536 A (FREITAG LUTZ DR) 2 October 1997 (1997-10-02) column 4, line 10 - line 63 column 5, line 45 - column 6, line 52 -----	7-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal reference number

PCT/03/03278

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9705473	A	13-02-1997	US	5713364 A	03-02-1998
			AU	6645796 A	26-02-1997
			CA	2228308 A1	13-02-1997
			EP	0842412 A1	20-05-1998
			JP	11510254 T	07-09-1999
			WO	9705473 A1	13-02-1997
			US	5813987 A	29-09-1998
			US	6104945 A	15-08-2000
WO 0228273	A	11-04-2002	AU	9359201 A	15-04-2002
			WO	0228273 A2	11-04-2002
			CA	2424894 A1	11-04-2002
			US	2002049386 A1	25-04-2002
US 6377841	B1	23-04-2002	NONE		
WO 0169199	A	20-09-2001	US	6405070 B1	11-06-2002
			AU	4913401 A	24-09-2001
			CA	2402233 A1	20-09-2001
			EP	1261280 A2	04-12-2002
			JP	2003533674 T	11-11-2003
			WO	0169199 A2	20-09-2001
			US	2003055341 A1	20-03-2003
DE 19612536	A	02-10-1997	DE	19612536 A1	02-10-1997
			EP	0805348 A2	05-11-1997
			JP	10014857 A	20-01-1998
			US	6061591 A	09-05-2000

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61B5/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97/05473 A (MEDISPECTRA INC) 13. Februar 1997 (1997-02-13) Seite 1, Zeile 29 – Seite 3, Zeile 4 Seite 34, Zeile 28 – Seite 36, Zeile 9 Abbildungen 5,6B -----	1-9
X	WO 02/28273 A (MULLER PAUL J ; HERMAN PETER R (CA); WILSON BRIAN C (CA); YANG VICTOR) 11. April 2002 (2002-04-11) Seite 1, Zeile 12 – Zeile 17 Seite 4, Zeile 10 – Seite 8, Zeile 12 Seite 7, Zeile 9 – Seite 11, Zeile 27 Seite 14, Zeile 6 – Zeile 8 -----	1-9
X	US 6 377 841 B1 (JANSEN E DUOC ET AL) 23. April 2002 (2002-04-23) Spalte 2, Zeile 45 – Spalte 4, Zeile 67 ----- -/-	1-3,6-9

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

1. Maerz 2004

08/03/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lohmann, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	WO 01/69199 A (BANERJEE BHASKAR) 20. September 2001 (2001-09-20) Seite 10, Zeile 19 – Seite 11, Zeile 7 Beispiele 1-3,6 Tabelle 1 Abbildungen 6,7 -----	1-3,6
X	DE 196 12 536 A (FREITAG LUTZ DR) 2. Oktober 1997 (1997-10-02) Spalte 4, Zeile 10 – Zeile 63 Spalte 5, Zeile 45 – Spalte 6, Zeile 52 -----	7-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur gleichen Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 03/03278

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9705473	A	13-02-1997		US 5713364 A AU 6645796 A CA 2228308 A1 EP 0842412 A1 JP 11510254 T WO 9705473 A1 US 5813987 A US 6104945 A		03-02-1998 26-02-1997 13-02-1997 20-05-1998 07-09-1999 13-02-1997 29-09-1998 15-08-2000
WO 0228273	A	11-04-2002		AU 9359201 A WO 0228273 A2 CA 2424894 A1 US 2002049386 A1		15-04-2002 11-04-2002 11-04-2002 25-04-2002
US 6377841	B1	23-04-2002		KEINE		
WO 0169199	A	20-09-2001		US 6405070 B1 AU 4913401 A CA 2402233 A1 EP 1261280 A2 JP 2003533674 T WO 0169199 A2 US 2003055341 A1		11-06-2002 24-09-2001 20-09-2001 04-12-2002 11-11-2003 20-09-2001 20-03-2003
DE 19612536	A	02-10-1997		DE 19612536 A1 EP 0805348 A2 JP 10014857 A US 6061591 A		02-10-1997 05-11-1997 20-01-1998 09-05-2000